

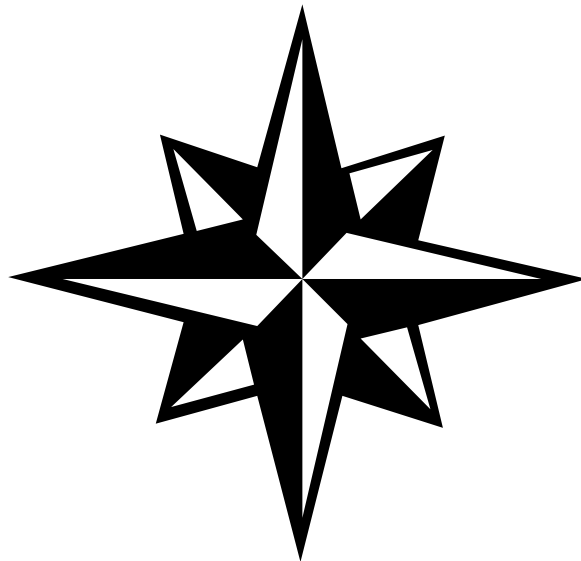
# Intraduktal papillærmucinøs neoplasi i pancreas

En prosjektoppgave av:

**Stud.med. Erik Hanstein Andersen**

Veileder:

**Professor dr.med. Trond Buanes**



Kontaktinformasjon:

Erik Hanstein Andersen  
Ragnar Raanåsvei 16  
3050 Mjøndalen

Mobil: 48149174  
E-post: e.h.andersen@studmed.uio.no

# Innholdsfortegnelse

Abstract	3
Innledning	4
Metode	5
Resultater	
Nomenklatur	6
Klassifikasjon	7
Incidens	8
Symptomer og tegn på IPMN	9
Hvilke funn kan en gjøre ved supplerende undersøkelser hos en IPMN pasient?	11
Malignitetstegn	15
Overlevelse	19
Vil benign IPMN progrediere til malign IPMN?	23
Hvilke IPMN pasienter bør opereres?	23
Diskusjon	
Svakheter ved oppgaven	25
Incidens	25
Symptomer	26
Karakteristiskefunn ved pancreaspatologi	27
Hvordan behandles IPMN pasienter best?	28
Videre forskning	29
Litteratur	31

## Abstract

Intraductal papillary mucinous neoplasm of the Pancreas (IPMN) is a potentially malignant neoplasm which produces mucin. It was first described in 1982, and has been described with increasing frequency since.

This article is a review of the literature available through searches in PubMed in June 2006.

Classical findings in IPMN patients are dilated pancreatic ducts, mural nodules and visible mucin at the Papilla of Vateri at ERCP. Demonstration of a communication between the main Pancreatic duct and the cystic neoplasm can help differentiate IPMN from other cystic neoplasm.

Branch duct IPMN shows a significantly less malignancy potential than does either main duct IPMN or the mixed type.

Compared with ductal adenocarcinoma of Pancreas, IPMN has a favourable prognosis. It is a argue in the literature weather there is a subgroup of IPMN which is better treated with close observation rather than operation, or wheatear all IPMNs should be resected as soon as possible. A lot of researchers have also tried to find out if it is possible to predict malignancy before surgery. Unfortunately, a lot of effort still has to be put down before a very important question can be answered: Will benign IPMN progress to malign IPMN?

Two factors speak in favour of this: Patients with malign IPMN is in average older than people with benign disease, and there is possible to find foci with different degree of differentiation in the same tumour.

# Intraduktal papillærmucinøs neoplasi i pancreas

## Innledning

Intraduktal papillærmucinøs neoplasi, IPMN, er en potensielt malign, mucinproducerende tumor i pancreas.

IPMN i Pancreas ble først beskrevet av Ohhashi et al (1-11) i 1982, siden den gang hevdes det at incidensen av IPMN har økt betraktelig (2, 3, 5-7, 12-14). Det er imidlertid usikkert om denne økningen skyldes en reel økning i forekomsten av IPMN, eller om den skal tilskrives stadig økende bevissthet omkring diagnosen, kombinert med stadig bedre og mer brukt bildediagnostiskemodaliteter (3, 8, 15).

Hvilke cyster i pancreas en bør operere og hvilke en ikke bør operere, er ikke lett å vurdere ettersom de har svært ulik etiologi som spenner fra pseudocyster og serøse cystiske neoplasmer, uten malignitetspotensiale, til mucinøse cystiske neoplasmer (MCN) og intraduktale papillomucinøse neoplasmer med malignitetspotensiale. Om en legger til duktale adenocarcinomer, er det ingen overdrivelse å si at neoplasmer i pancreas har svært ulikt malignitetspotensiale (5, 7, 8, 14).

Under betegnelsen IPMN skjuler det seg flere undergrupper av sykdommen. Graden av differensiering og invasivitetspotensiale varierer svært mellom disse ulike undergruppene (3, 7, 12, 14, 16, 17). I litteraturen diskuteres det om de forskjellige undergrupper av IPMN med fordel kan behandles forskjellig, eller om en bør behandle alle undergrupper av IPMN likt. Det store spørsmålet i denne sammenhengen er om de ulike undergruppene av IPMN representerer ulike varianter av sykdommen, eller om de ulike undergruppene av IPMN kun representerer ulike stadier av et kontinuum fra adenom til invasivt carsinom (1, 7, 12, 16). Ettersom en operasjon alltid medfører en risiko for komplikasjoner er det viktig å kunne optimalisere behandlingen av de ulike undergruppene ut i fra deres prognose.

## Metode

I denne artikkelen skal jeg forsøke å besvare så mange av problemstillingene i Tabell 1 som mulig. Dersom det viser seg å være umulig å besvare enkelte av de skal dette kommenteres, og om mulig, vil jeg komme med forslag til problemstillinger som bør besvares for å belyse vitenskapens mørke skygger omkring diagnosen IPMN.

**Tabell 1 *Problemstillinger***

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>✦ Hva er incidensen av IPMN i befolkningen?</li><li>✦ Hva er de hyppigste årsaker/symptomer til legekontakt ved plager som etter endt utredning tilskrives IPMN?</li><li>✦ Hva er overlevelsesraten for IPMN pasienter?</li><li>✦ Er det mulig, med tilfredstillende sikkerhet, å diagnostisere IPMN preoperativt?</li><li>✦ Er det mulig å predikere malignitet før operasjon?</li><li>✦ Hva er det naturlige forløpet til de benigne svulstene? Vil de benigne neoplasmene progrediere til å bli maligne?</li><li>✦ Bør en operere alle med mistanke om IPMN?</li></ul> |
|---|

Et søk i PubMed i juni 2006 ga hele 500 treff ved bruk av søkeordene: "intraductal papillary mucinous neoplasms pancreas" I min søken etter viten, som kan gi meg svar på de ovenfor nevnte problemstillinger, har jeg avgrenset søket på følgende måte:

I juni 2006 foretok jeg et søk i PubMed med følgende søkeord: "intraductal papillary mucinous neoplasms pancreas". Ved bruk av funksjonen "limit" begrenset jeg funnene til kun å vise artikler med lenke til fulltekstartikkelen. Videre viste søket kun artikler basert på kliniske forsøk, metaanalyser, praksisretningslinjer, randomiserte-kontrollerte-forsøk eller oversiktsartikler. Kun artikler på engelsk, norsk, dansk eller svensk var av interesse, siden jeg ikke ville forstått artikler som måtte foreligge på andre språk. Til sist begrenset jeg søket til å kun gjelde mennesker. Dette søket ga meg totalt 46 treff, fordelt på 9 kliniske forsøk og 37 oversiktsartikler.

Etter å ha studert overskrifter og abstract på de 46 artiklene jeg satt igjen med ble det klart at jeg sannsynligvis ville trenge ytterligere kilder for å besvare enkelte av problemstillingene mine. Derfor ble det i tillegg foretatt et søk med søkeordene: "intraductal papillary mucinous neoplasms pancreas natural history". Dette søket ble begrenset til kun å gi funn med lenke til fulltekstartikler omhandlende mennesker på

enten engelsk, dansk, svensk eller norsk. Dette ga meg 10 funn, hvorav ingen var oversiktsartikler.

Til slutt satt jeg igjen med 16 artikler som virket interessante. I tillegg kom jeg over noen artikler som virket særlig interessante; to fant jeg i referanselisten til noen av de nevnte 16 artiklene, samt at min veileder ga meg en artikkel. Disse 3 ble også inkludert i litteraturgrunnlaget. Totalt endte jeg derfor opp med 19 artikler som jeg studerte nøyere, hvorav 18 er referert til i denne oversiktsartikkelen.

## Resultater

### Nomenklatur

Cystiske, mucinproduserende svulster i pancreas ble i 1996 delt inn i to atskilte diagnoser av WHO; Mucinøse cystiske tumores og Intraduktale papillomucinøse tumores. Denne klassifikasjonen ble revidert i 2000, og de ovenfornevnte tumores endret navn til mucinøse cystiske neoplasmer, MCN, og intraduktale papillomucinøse neoplasmer, IPMN (2, 3, 5, 7, 15). Tidligere har IPMN vært kjent under en rekke navn, disse er nevnt i Tabell 2 (3, 10, 13, 14).

**Tabell 2** *IPMN synonymer* (3, 10, 13, 14)

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>✦ Intraductal papillary mucinous tumor</li><li>✦ Atypical papillary hyperplasia</li><li>✦ Intraductal papilloma</li><li>✦ Papillary adenoma</li><li>✦ Mucinous ductal ectasia</li><li>✦ Intraductal papillary hyperplasia</li><li>✦ Villous adenoma</li><li>✦ Diffuse villous carcinoma of the duct of Wirsung</li><li>✦ Villous adenoma of the main pancreatic duct</li><li>✦ Intraductal cystadenoma</li><li>✦ Cystic adenocarcinoma</li><li>✦ Early pancreatic cancer</li><li>✦ Mucinous pancreatic tumor</li><li>✦ Intraductal papillary neoplasm</li><li>✦ Ductectatic mucinous cystadenoma and adenocarcinoma</li><li>✦ Mucin-producing carcinoma</li><li>✦ Diffuse intraductal papillary adenocarcinoma</li><li>✦ Adenocarcinoma with a predominant intraductal component</li><li>✦ Multiple primitive endoluminal tumors of the main pancreatic duct</li><li>✦ Intraductal mucin-producing tumor</li><li>✦ Duct-ectatic type pancreatic ductal carcinoma</li></ul> |
|--|

- ✦ Mucinous ductal ectasia
- ✦ Mucinous pancreatic duct ectasia
- ✦ Mucin-producing tumor
- ✦ Mucin-producing neoplasm
- ✦ Mucin-hypersecreting tumor
- ✦ Intraductal papillary mucinous neoplasms associated with so-called "mucinous ductal ectasia"
- ✦ Intraductal papillary neoplasm
- ✦ Oncocytic variant of the intraductal papillary neoplasm
- ✦ Intraductal mucin-hypersecreting neoplasm
- ✦ Ductectatic mucinous cystic tumor

## Klassifikasjon

Det finnes mange måter å dele IPMN inn i underkategorier på. Jeg skal her presentere en oversikt over den inndelingen som hyppigst blir referert i litteraturen.

Histologisk er det mulig å dele operasjons- og obduksjonspreparater inn etter graden av atypi (3, 7, 8, 11). Det er også mulig å bedømme biopsier, men da er sjansen stor for at en ikke får med seg representativt materiale fordi det atypiske epitelet i cysteveggen kan utvise diskontinuerlig vekstmønster (8). Man ser også at hver enkelt svulst kan utvise forskjellige grader av atypi, avhengig av hvor i tumoren snittet er tatt. (8) Derfor er det nødvendig med nokså mye vev for sikkert å kunne diagnostisere IPMN, samt vurdere graden av atypi. Den vanligste måten å histologisk inndeile IPMN er i hhv. adenom, borderline lesjon, carsinoma in situ/ikke invasivt carsinom, og invasivt carsinom, der graden av atypi stiger i den nevnte rekkefølge (3, 7, 8, 11).

Grensen mellom malign og benign IPMN varierer i litteraturen. Noen setter den mellom carsinoma in situ/ikke invasivt carsinom og invasivt carsinom, mens andre setter den mellom borderline lesjon og carsinoma in situ/ikke invasivt carsinom (6, 11)

En preoperativ inndeling som ofte brukes er hvorvidt canceren involverer kun hovedgrenen, kun sidegrenene eller både hoved- og sidegrenene i utførselsgangsystemet i pancreas (3, 5, 6, 8, 11, 15, 14, 17). Preoperativt er muligheten for å skille mellom om canceren involverer hovedgangen i pancreas, kun sidegrenene, eller begge deler tilstede (3, 5, 15, 17). Det har nemlig vist seg i studier

at malign IPMN opptrer svært sjeldent i de tilfellene hvor kun sidegrenene i pancreasgangsystemet er angrepet, sammenliknet med om hovedpancreasgangen er angrepet, enten alene eller sammen med sidegrenene i utførselsgangsystemet (3, 6, 15, 17).

Furukawa et al (16) har en egen inndeling jeg ikke har funnet igjen i noen andre artikler. De deler IPMN inn i gastrisk, intestinal, pancreatobiliær og oncocytisk type på bakgrunn i hva slags opprinnelse epitelet ser ut til å ha. De hevder også å ha funnet et mønster i uttrykkelsen av MUC1, MUC2 og MUC5AC mellom gruppene. I tillegg har de vist at atypigraden øker i den nevnte rekkefølge.

### **Incidens**

Til tross for at hverken incidensen eller prevalensen i den generelle populasjonen er gjort rede for, hevdes det at en ser en stigende incidens av IPMN (3, 8, 15).

Uheldigvis er det kun Farrel et al (3) som går nærmere inn på det datagrunnlaget som denne konklusjonen er basert på. De peker på at et økt antall henvisninger og operasjoner for IPMN i forhold til mucinøse cystadenomer, cystadenocarcinomer og ductale adenocarcinomer i pancreas mellom 1995 og 2000 tyder på at en ser en reel økning i incidensen av IPMN. Farrel et al (3) er imidlertid svært usikre på hvor stor den reelle incidensøkningen er, og peker på at deler av den økte incidensen nok så sikkert skyldes en økende bruk av stadig mer avanserte abdominale bildediagnostiske modaliteter, kombinert med en økende bevissthet omkring diagnosen blant helsepersonell, slik at en idag oppdager og diagnostiserer en del av de tilfellene som i tidligere tider ble feil- eller udiagnostisert. Dessverre gjengir de ikke hvilke tallverdier deres påstand om at en ser en økt incidens, er basert på.

Tanaka et al (15) refererer en obduksjonstudie hvor cyster i pancreas ble funnet hos omlag halvparten av de obduserte, og hvor hele 3,4% av pasientene hadde cyster som viste epitelial atypi. Det refereres imidlertid ikke hva som var inklusjonsgrunnlaget i studien.

Når det gjelder incidensen av IPMN blant pasienter med pancreaspatologi, er dokumentasjonen litt bedre enn for den generelle populasjonen. Farrel et al (3)



referer tall hvor incidensen av IPMN ligger mellom 8% og 20% av operasjoner i tilfeller hvor pancreas ble reseccert på grunn av spørsmål om malignitet. Kevin Conlon (12) fant en liknende incidens, på mellom 10% og 20% av IPMN ved pancreas reseksjoner. Han oppgir desverre ikke operasjonsindikasjon. Ved Mayo klinikken, Massachusetts General Hospital og Johns Hopkins Hospital (8) har de over en femårsperiode funnet IPMN ved 17-25% av reseksjoner for neoplasmer i pancreas.

I en gammel artikkel, publisert i februar 1996, har Shyr et al (10) funnet at cystiske neoplasmer utgjør 10% -13% av cyster lokalisert til pancreas, og at disse cystiske neoplasmerne igjen utgjør 1% av alle carsinomer i pancreas. At det i denne eldre artikkelen er funnet en noe lavere incidens av IPMN enn i de nyere artiklene styrker hypotesen om at incidensen av IPMN er økende.

### **Symptomer og tegn på IPMN**

40-75% av primære cystiske neoplasmer i pancreas er asymptomatiske. Av de som gir symptomer, er de fleste relatert til tumormassen. En følelse av abdominal oppfylning, ofte kombinert med en følelse av tidlig metthet og diffus abdominal smerte, er de symptomene som oppgis oftest. Alvorlige systemiske symptomer som vekttap, tretthet, anoreksi, sykdomsfølelse og icterus er sjeldent, imotsetning til ved ductale adenocarsinomer. (8)

Om vi kun konsentrerer oss om IPMN, er symptombildet litt annerledes enn for cystiske neoplasmer som helhet (8). Det finnes riktignok ikke et enkelt, eller et knippe symptomer som er patognomoniske for IPMN, men her er systemiske symptomer, som vekttap, tretthet, anoreksi og icterus mer vanlig enn blandt de øvrige primære cystiske neoplasier i pancreas (8).

Under har jeg laget en tabell (tabell 3) som lister opp den kliniske presentasjonen av IPMN, med en angivelse av frekvens i de tilfellene hvor dette ble oppgitt.

<b>Tabell 3 <i>Klinisk presentasjon av IPMN</i></b> <b>(2, 3, 6, 8-10, 14, 15, 17,18)</b>	<b><i>Frekvens</i></b>
✦ Tilbakevennende akutt pancreatitt	30%-80%
✦ Enkeltstående tilfelle av akutt pancreatitt	10%
✦ Kronisk pancreatitt	30%
✦ Vekttap	46%
✦ Anoreksi	20%
✦ Steatorè / diarè	17% / 23%
✦ Icterus og oppkast	10%-20%
✦ Icterus uten oppkast	frekvens ikke oppgitt
✦ Magesmerter (både diffuse og lokalisert til epigastriet)	20-80%
✦ Ryggsmerter	6%
✦ Diabetes Mellitus	11%-20%
✦ Asymptomatisk	20%-30%

En sykehistorie, som peker mot pancreasrelatert patologi, uten tidligere pancreasrelatert sykdom, og heller ikke predisponerende etiologiske faktorer som alkoholmisbruk, hyperlipidemi eller familiær opphopning av patologi i pancreas, bør vekke mistanke IPMN hos klinikerer (8)

En stor andel av pasientene som opp igjennom årenes løp har fått påvist IPMN har fått diagnostisert dette fordi en gjorde funn, som cyster, eller en dilatert pancreasgang ved billedundersøkelser, som CT av abdomen på annen indikasjon enn IPMN (3).

Tiden fra pasienten får sitt første symptom, til diagnosen IPMN blir stilt er i gjennomsnitt lang. Både Christophe Zamora et al (9) og James Farrell et al (3) har funnet en median tid mellom 37 og 40 måneder, mens tiden fra første symptom til diagnose i Prasad et als (14) matriale ligger et sted mellom 12 og 24 måneder.

Kevin Conlon (12) hevder at menn og kvinner rammes like hyppig av IPMN, og at det kun er i eldre artikler det hevdes at menn rammes hyppigere enn kvinner. Jeg kan imidlertid ikke støtte opp om hans utsagn på dette punktet. I alle de fem andre artiklene jeg har lest, som tar opp kjønnsfordelingen mellom kvinner og menn med IPMN, hevder alle at menn rammes hyppigere enn kvinner. (1, 3, 6, 14, 17). Kevin Conlon får imidlertid noe støtte i sitt utsagn av Prasad et al (14), som hevder at kjønnsforskjellen er tilstedeværende, men liten. Dessverre utdypes ikke dette med talleksempler. Tanaka M et al (17) og Suzuki Y et al (1) er de eneste som utdyper

forskjellen med en mengdeangivelse. De hevder begge at menn rammes i omlag 2/3 av tilfellene.

Mucinøse cystiske neoplasmer ble imidlertid registrert hyppigere hos kvinner enn hos menn (1, 3, 8) Sakorafas et al (8) angir desverre ikke noen tallverdier for fordelingen. I litteraturen ellers er det foreslått at MCN er en mucinproduserende tumor som utelukkende rammer kvinner. Suzuki et al (1) og Farrel et al (3) har funnet en kvinneandel på hhv. 100% og > 95%, noe som styrker denne hypotesen. Overlevelseshypotesen er i samme undersøkelser funnet å være dårligere for MCN enn for IPMN.

### **Hvilke funn kan en gjøre ved supplerende undersøkelser hos en IPMN pasient?**

De fleste av undersøkelsene hvor forfatterne forsøker å redegjøre for hvilke radiologiske funn en kan gjøre hos IPMN pasienter er retrospektive studier hvor forfatterne har gått inn i journalen til de pasientene som har fått sikkert diagnostisert IPMN, enten på bakgrunn av operasjons- eller obduksjonspreparater, for å se hvilke funn en kan gjøre preoperativt som peker i retning av IPMN. Noen studie som ser på hvilke kriterier en bør velge ut for å fange opp flest mulig med IPMN og samtidig unngå for mange falskt positive, fant jeg imidlertid ikke.

ERCP beskrives som det klassiske hjelpemiddel for å diagnostisere IPMN (3, 14). Mucin tytende fra papilla vateri, samt dilatasjon av munningen av pancreasgangen i papillen beskrives som de karakteristiske funn ved IPMN (3, 8, 17,18). I en retrospektive studie (3) refereres tall hvor 84% hadde synlig mucin, 88% hadde fylningsdefekter i pancreasgangene. Hele 100% hadde dilatasjon av pancreasgangene, hvorav 64% hadde dilatasjon av hele lengden av pancreas, og 36% hadde fokal segmental dilatasjon.

ERCP gir også mulighet for cytologisk prøvemateriale ved aspirasjon og børsteprøver, samt biopsier(3, 14).

Ulempen med ERCP er imidlertid at det kan være vanskelig å fremstille pancreasgangen, fordi mucin okkluderer lumen og hindrer fylning av kontrastvæske i

hele utførselsgangens forløp. Et annet problem med ERCP kan være at mye kontrastvæske renner tilbake retrograd gjennom en dilatert papilla vateri. For å avhjelpe disse problemene anbefales å aspirere mucinet og okcludere munningen av hovedpancreasgangen med et ballongkateter for å hindre reflux av kontrastvæske til duodenum (3). Ved utredning av serøse cystiske neoplasier (SCN) og mucinøse cystiske neoplasier (MCN) har ERCP ingen plass pga manglende kommunikasjon med utførselsgangene skriver Sakorafas et al (8).

Videre skriver Farrell et al (3) at pancreatoskopi kan gi tilleggsinformasjon til ERCP ved å differensiere mellom om fylningsdefekter skyldes muralenoduli eller mucin, samt avgjøre utbredelsen av IPMN, noe som kan være avgjørende for valg av passende kirurgisk fremgangsmåte.

Når det gjelder hvilken modalitet som er best for å påvise muralenoduli, finnes det dokumentasjon som er veldig sprikende, noe en kan se av de neste tre avsnittene.

Bruk av spiral CT, dynamisk MR, eller MRCP har vist seg like gode til å avsløre muralenoduli hevder Kawamoto et al (7).

Farrell et al (3) skriver at med en sensitivitet, spesifisitet og gjennomsnittlig nøyaktighet i å påvise muralenoduli på hhv 100%, 100% og 100% er pancreatoskopi overlegent både endoskopisk ultralyd, hhv; 47%, 20% og 62,5% og ERCP; 43%, 100% og 61%, til dette formål.

Sakorafas et al (8) hevder imidlertid i en artikkel at endoskopiak ultralyd (EUL) kan være den beste undersøkelsen for å følge IPMN, fordi den er mer nøyaktig til å identifisere muralenoduli, og andre malignitetstegn. Dette støttes av Prasad et al (14). Jacobsen (18) hevder imidlertid at EUL ikke kan brukes for å nøyaktig skille mellom benigne og maligne IPMN.

EUL kan også påvise dilatasjon av pancreasgangene, samt atrofi av parenchymet. Sidegrens IPMN sees på EUL som multiple 5-20 mm cyster som kan minne om en drueklase. Ved denne formen sees hovedgangen i pancreas kun mildt dilatert, alternativt ikke dilatert i det hele tatt (3, 8, 17,). Et klassisk funn ved IPMN i

hovedpancreasgangen er dilatasjon av denne, med eller uten murale noduli (8,17, 18).

På grunn av den utstrakte bruken er CT er ofte den billedmodaliteten som først gir helsepersonalet mistanke om IPMN. Funnene kan imidlertid lett forvirre en til å tro at en har å gjøre med en pasient med kronisk pancreatitt. Det hevdes av både Sakorafas et al (8) og Kevin Conlon (12) at CT er den beste modaliteten for å evaluere IPMN, fordi det gir en muligheten til å vurdere lokalisasjon og utbredelse av den ductale dilatasjonen, samt kan brukes i differensialdiagnostisk øyemed. De hyppigste funnene på CT ved IPMN er diffust dilatert pancreasgang, cystiske lesjoner og parenchymforandringer. Kalsifikasjoner kan bli sett i mucusansamlinger i dilaterte pancreasganger. Drukelaselignende lesjoner kan sees ved involvering av sidegrener i pancreas. Ved bruk av CT demonstreres kommunikasjon mellom de cystiske elementene og hovedpancreasgangen best ved bruk av kontrast (nærmere spesifikasjon av kontrasttype gis dessverre ikke), tynne snitt og rekonstruksjoner i flere plan. Murale noduli kan sees som oppfylninger i lumen. (3)

MRCP er bedre enn ERCP til å skille murale noduli fra mucin fordi eventuell mucin, som på ERCP kan likne murale noduli, på MRCP vil ha omlag samme attenuasjon som pancreassekretet på tungt T2 vektete bilder, og følgelig være vanskelige å skille fra pancreassekretet. I tilfeller hvor mucus ville sperret for visualisering av lumen gjennom hele pancreas pga manglede passasje av kontrast, unngås dette problemet ved MR fordi pancreassekretet i seg selv fungerer som kontrastmiddel på MR. MRCP vil også demonstrere patologi i ekstraduktale strukturer, som invasjon av omliggende organer (3).

Farrell et al (3) referer en undersøkelse utført av Ire et al hvor MRCP påviste 80% av tilfellene med hovedgangs IPMN, mens sidegren IPMN ble oppdaget i alle tilfellene! Kriterie for diagnostisering gjenngis dessverre ikke.

MRCP er blitt funnet å være overlegent ERCP i påvisning av cystiske tumores i sin helhet (100% vs 8%). Samme artikkel hevder et sted at ERCP er underlegent MRCP til å påvise kommunikasjon mellom cysten og gangsystemet, mens det stikk motsatte hevdes et annet sted, men da med referanse til en annen artikkel (3) .

Utenom IPMN utviser også pseudocyster kommunikasjon med utførselsgangsystemet i pancreas. SCN på sin side kommuniserer ikke med utførselsgangsystemet, mens MCN i de fleste tilfeller ikke gjør det (1, 8, 15, 18)

En ulempe med MRCP er at den ikke vil oppdage mucin tytende fra papilla vateri, noe som kan oppdages med ERCP (9).

Ire et al (5) utførte en studie mellom januar 1996 og desember 2001 hvor de ville kartlegge det naturlige forløpet til sidegrenIPMN. Her ble 118 pasienter diagnostisert til å ha IPMN av sidegrentypen. Inklusjonskriteriene tok sikte på å sikre seg mot å inkludere MCN og pseudocyster ved å definere IPMN av sidegrentype som: drueklaseliknede multilokulære cystiske lesjoner som kommuniserte med hovedpancreasgangen. Denne kommunikasjonen ble verifisert med ERCP i alle tilfeller. Under ERCP påviste man i tillegg enten mucin tytende ut av papilla vateri, dilatasjon av papillen, eller begge deler i alle tilfeller. Om atypiske tilfeller hadde blitt påvist under ERCP, ville disse ikke blitt inkludert i studien. Om noen senere viste seg å være feildiagnostisert, eller et anslag på hvor mange med IPMN av sidegrentype de ikke fanget opp med disse inklusjonskriteriene, sier artikkelen imidlertid ikke noe om.

Analyse av cysteinnehold kan være av diagnostisk verdi (8).

<b>Tabell 4 Analyse av cysteinnehold (8)</b>					
<b>Cyste type</b>	<b>Amylase aktivitet</b>	<b>CEA</b>	<b>Viskositet</b>	<b>Mucin farging</b>	<b>Cytologi</b>
SCN	↓	↓	↓	Negativ	Glycogenrike celler
MCN	↓	↑ ↑ ↑	↑	Positiv	Mucinøse celler
IPMN	↑ ↑	↑ ↑	↑	Positiv	Mucinøse celler
Pseudocyste	↑ ↑ ↑	↓	↓	Negativ	Inflammasjons celler

Det spesifiseres imidlertid at spesifisiteten og sensitiviteten i differensialdiagnostiske- og behandlingsoverveielser er så lav at noen konklusjoner ikke må tas på bakgrunn av analyse av cysteinnehold alene. (8) Påvisning av mucin er imidlertid nokså spesifikt for SCN (8).

Ved cystiske tumores som helhet har Jacobson (18) funnet at man ved cytologi av EUL veiledet FNAC funnet at det er mulig å predikere malignitet med en spesifisitet mellom 83 – 100%, mens sensitiviteten varierer mellom 25 – 88%. Det anbefales å gi antibiotika profylaktisk under og etter prosedyren.

Om en ved histologisk undersøkelse finner ovarialstroma ved undersøkelse av biopsier eller operasjonspreparater, er dette et sikkert tegn på at man har en pasient med MCN og ikke IPMN siden ovarieltstroma kun er funnet i pancreas hos MCNpasienter (1, 15). Det er faktisk hevdet at påvisning av ovarieltstroma bør være et krav for å diagnostisere MCN, ettersom en rekke IPMN pasienter har blitt feildiagnostisert som MCN pasienter ved å utelate dette kriteriet (15)

Cancermarkører, som CA 19-9, CA 72-4, CA 125, og CA 15,3 har lav verdi som diagnostiske og diskriminatoriske markører (8, 18). I en gammel og liten undersøkelse av kun fire IPMNpasienter fant Shyr et al (10) at serumnivået av CA 19-9 var elevert hos 100%, men med n=4 er sannsynligheten for at statistiske tilfeldigheter kan bli signifikante, så stor at dette funnet neppe kan tillegges vekt før større undersøkelser støtter opp om bruk av S-CA19-9 som diagnostisk markør for IPMN.

Jacobson (18) refererte til en prospektiv studie som hadde funnet at det var mulig å skille mucinøse tumores fra andre cystiske tumores med en sensitivitet på 75% og en spesifisitet på 84%. Dette resultatet ble oppnådd ved undersøke cysteinholdet for CEA. Cut-off ble satt til 192 ng/ml. De høyeste nivåene ble funnet i de maligne tumorene (18).

### **Malignitetstegn**

Til tross for tilgang på et mylder av supplerende undersøkelser, er det fremdeles vanskelig å sikkert skille mellom benign og malign IPMN preoperativt (8, 12, 15). Likevel er det en del tegn som kan sannsynliggjøre en benign eller malign diagnose, disse vil bli nærmere redegjort for i det følgende.

Studier tyder på at i størrelsesorden 35%-45% av IPMN-pasientene har utviklet invasiv cancer allerede på tidspunktet da IPMN ble diagnostisert (8). 19%- 32% av IPMN-pasientene hadde på et eller annet tidspunkt i livsløpet annen malign sykdom, utenom IPMN. (1, 17)

Klinsike funn som tyder på at en pasient med IPMN har en invasiv cancer, er diabetes mellitus (7, 12, 14, 15), anamnesticke holdepunkter for alkohol misbruk (7), kort symptomvarighet (7, 12), kvalme og oppkast (7), vekttap (7), steatorè (12), posthepatisk icterus (6, 7, 12, 15), forhøyede levermarkører (7), forhøyede verdier av S-CA 19-9 (7) samt høyere alder (11, 12).

Zamora et al (9) skiller seg fra alle andre undersøkelser som har undersøkt malignitetstegn ved at de, i en studie av 26 pasienter, ikke fant noen faktorer som kan prediktere malignitet. Spesielt finner de ingen assosiasjon mellom diabetes mellitus eller icterus, og malignitet. De finner heller ingen kobling mot hverken tobakk eller alkoholbruk og malign IPMN.

Radiologiske undersøkelser som tar for seg tegn som kan prediktere invasive og/eller maligne tumores, er det flere av. Tegn som rapporteres å ha verdi i så henseende inkluderer: affeksjon av hovedutførselsgangen i pancreas, enten alene eller kombinert med en eller flere sidegrener (1, 7, 9, 11, 12), markert dilatasjon av hovedgangen i pancreas (7, 11, 12), diffus eller multifokal affeksjon av pancreas (7), tilstedeværelsen av muralenoduli (7, 11, 12), massiv tumor (7), størrelsen på tumoren (8, 11), synlig mucin ved ERCP (12), eller obstruksjon av ductus choledocus (7). Hvorvidt kalsifisert intralumineltinnhold er en prediktor for malign IPMN er imidlertid omdiskutert (7).

SidegrensIPMN er i seg selv assosiert med god prognose, sammenliknet med om hovedutførselsgangen er involvert alene, eller sammen med sidegrenene (3, 6, 8, 9, 12, 14, 15, 17).

Dette kan illustreres av en artikkel (15) som har gått gjennom 8 nylig publiserte undersøkelser på hovedgangsIPMN fra USA, Japan, og Europa. Her fant en



malignitet i mellom 60% og 92%, med gjennomsnitt på 70%, av pasientene med IPMN i hovedutførselsgangen i pancreas. Av disse var ca 2/3 invasive.

Hva gjelder sidegrensIPMN beskrives i samme artikkel (15) en oversikt over 7 nylig utførte studier på sidegrenIPMN. Her fant man malign cancer i gjennomsnittlig 25%, der undersøkelsene spriket mellom 6% og 46%. Mellom 0% og 31%, gjennomsnittlig 15%, av disse cancerne var invasive.

En oversiktsartikkel som har summert resultatene fra 5 undersøkelser, har funnet at blandt 100 pasienter med IPMN i en sidegren har omlag 30% malign atypi, mens av 300 med IPMN i hovedutførselsgangen hadde mellom 63% og 70% malign IPMN (6)

Farrell et al (3) fant at involvering av hovedpancreasgangen vurdert med CT ga en nøyaktighet, sensitivitet og spesifisitet på 55%-89%, 32%-96%, og 83%-91% for å predikere malignitet.

Diameteren på kommunikasjonsgangen mellom den cystiske tumoren og utførselsgangsystemet er funnet å være signifikant større ved malign enn benign IPMN, med 6,8 mm  $\pm$  4,4 mm kontra 3,2 mm  $\pm$  1,3 mm (7).

CT undersøkelser med cut-off på 15 mm dilatasjon av hovedutførselsgangen ga testen en sensitivitet på 20% og spesifisitet på 95% for å fange opp malign IPMN. Ved bruk av cut-off på 10 mm dilatasjon av hovedutførselsgangen ga testen en sensitivitet på 33-78% og spesifisitet på 88-92% for å fange opp malign IPMN, mens 6 mm ga hhv. 73% og 81% (7). Antall inkluderte i studien redegjøres det dessverre ikke for.

I en annen undersøkelse fant man at om hovedpancreasgangen hadde en diameter på mer enn 10 mm ved hovedutførselsgang type, eller mer enn 40 mm og regulære septa ved sidegrenstype, og muralenoduli større enn 10 mm, var dette assosiert med malignitet (12).

Muralenoduli i seg selv har også blitt funnet å være statistisk signifikant, selvstendig prediktor for malignitet (8)

Store tumores er funnet å være korrelert med malignitet. Ved bruk av EUL og en cut-off på 20 mm for cystiske, eller multicystiske tumores har dette gitt en spesifisitet og sensitivitet på 90% og 82% for malignitet (7). Ved bruk av multidetektor CT og cut-off på 50 mm fant man spesifisitet på 94%, mens sensitiviteten for invasiv cancer kun var 54%. (7)

Sakorafas et al (12) refererer en rekke undersøkelser; i en av dem er alle tumores over 40 mm funnet maligne, mens sidegrensIPMN uten dilatasjon av hovedpancreasgangen er assosiert med mucinøs duktal hyperplasi. En annen undersøkelse har funnet at gjennomsnittsstørrelsen på tumores klassifisert som hyperplasi, adenom og adenocarcinom var respektive 1,7 cm, 2,9 cm og 5,4 cm. Av tumores mindre enn 20 mm uten murale noduli eller dilatasjon av hovedpancreasgangen, var så godt som alle tilfeller benigne, mens tumores over 30 mm med dilatert åpning i papilla vateri og dilatasjon av papilla vateri var så godt som alltid maligne. Dessverre refereres ingen p-verdier, ei heller hvor mange pasienter som inngikk i de forskjellige studiene.

I en meta-analyse referert av Kawamoto (7) fant man posthepatisk icterus hos 18% av 259 pasienter med IPMN, hvorav 47% hadde icterus på bakgrunn av direkte innvekst av canceren i ductus choledocus. Ytterligere 32% hadde icterus fordi mucin hadde tettet ductus choledocus (7). I denne studien fant man at dilatasjon av ductus choledocus på mer enn 15 mm, eller indikasjon for innsetning av stent for avlastning av posthepatisk icterus, ga en sensitivitet og spesifisitet på hhv. 60% og 95% som markør for malignitet.

Ved bruk av kriterier i tabell 5 påviser EUL malignitet med en sensitivitet og spesifisitet på respektive 77% og 89%. Andre studier refereres å ha funnet at EUL diagnostiserer malignitet bedre enn transabdominal UL, CT og ERCP hos pasienter med IPMN (3).

<b>Tabell 5 EUL kriterier for malignitet (3)</b>	
✦ Dilatasjon av hovedpancreasgangen ved hovedgangs IPMN	Tumor >10mm
✦ Irregulær cystisk tumor med irregulære tykke septa	Tumor >40mm
✦ Murale noduli	Tumor >10mm

Andre funn som er foreslått for å predikere malignitet ved EUL er veggtykkelse i cysten på over 3 mm, intracystiske kompartments større enn 10 mm, intramurale oppfylninger og cystisk dilatasjon av hovedutførselsgangen (18). Ved å bruke disse kriteriene har man funnet en sensitivitet på 91% og en spesifisitet på 60 % for å diagnostisere maligne IPMN.

Biopsier og cytologiske undersøkelser kan begge brukes til å vurdere grad av atypi og således malignitet, men den sier ikke noe om invasivitet. Den beste av disse undersøkelsene for å vurdere malignitet er cytologisk undersøkelse av pancreassekret. I en studie (3, 9) fikk man utvaskede celler fra hele gangepitelet med sekretin stimulert pancreassekresjon, noe som ga en sensitivitet, spesifisitet og gjennomsnittsnøyaktighet for påvisning av maligne celler på hele 91%, 100% og 93%. James Farrell et al (3) har en tabell (tabell 6) som viser et interessant funn vedrørende cytologiske undersøkelser av pancreas sekret.

<b>Tabell 6 Cytologiske undersøkelser av pancreassekret (3)</b>			
	<b>Nøyaktighet</b>	<b>Sensitivitet</b>	<b>Spesifisitet</b>
ERCP veiledet	31%-44%	13%	100%
EUL veiledet	?	20%	100%
Stimulert sekresjon	93%	91%	100%

Som vi kan se, er det stor forskjell på sensitiviteten av sekretcytologi fra pancreas avhengig av om sekretet er hentet med passiv aspirasjon, eller ved sekretinstimulert sekresjon.

Om en ikke har sekret fra stimulert sekresjon, kan ikke funn tillegges vekt, med mindre resultatet er positivt (3)!

Det er omdiskutert om serumnivå av tumormarkørene CA 19-9 kan forutsi hvorvidt en IPMNlesjon er malign eller ikke. Kawamoto et al (7) hevder på sin side at forhøyede serumverdier kan predikere malignitet, mens en rekke andre artikler hevder at dette ikke er tilfelle fordi nivåene er forhøyde i omlag like stor andel av de benigne, som i de maligne tilfellene (2, 3, 8, 9). Ved å undersøke CYSTEINNHold for CA 19-9 har Prasad et al (14) funnet at dette *kan* avsløre maligne forandringer ved IPMN.

Et annet tegn som er ansett som et sikkert tegn på invasivt carcinom er påvisning av innvekst i omliggende strukturer, som duodenum, levermetastase eller lymfeknutemetastase på CT undersøkelser (7).

Jang et al (11) viste at mural noduli, tumorstørrelse og dilatasjon av hovedpancreasgangen var signifikante markører for malign IPMN. Cut-off for tumorstørrelse og dilatasjon av pancreasgangen, som er kontinuerlige variabler, ble bestemt ved å sette et 95% konfidensintervall. Med disse kriteriene ble muralenoduli, tumorstørrelse over 30 mm og pancreasgang over 12 mm i diameter funnet som signifikante prediktorer for malign IPMN. Når disse kriteriene ble aplisert på en populasjon med IPMN, var det 10,5% som ikke tilfredsstillte noen kriterier som hadde malign IPMN, mens 90,9% av pasientene som tilfredsstillte et eller flere kriterier, hadde malign IPMN. ( $P < 0,001$ )

### Overlevelse

Sammenliknet med ductale adenocarsinomer har IPMN bedre prognose (2, 10).

I en japansk multisenterstudie (1) inkluderte man 1379 pasienter med IPMN, av disse ble 355 ikke operert. Postoperativ overlevelse etter 5 år ble i denne studien funnet å være 100% for de med hyperplasi, 99,0% for de med adenomer, 100% for de med borderlinelesjoner, 98,4% for ikke-invasive carsinomer, 88,9% for de med minimal invasiv carsinom og 57,7% for de med invasivt carsinom. Som vi ser synker overlevelsesraten med økende grad av malignitet (1). Av de pasientene som døde av tumorrecidiv etter kirurgi hadde 29,9% ( $n=29$ ) utsed til peritonealhulen, 17,3% ( $n=17$ ) levermetastaser, 10,4% ( $n=17$ ) lymfeknutemetastase, 9,0% ( $n=6$ ) lokalt recidiv og 9,0% ( $n=6$ ) lungemetastase.

Jang et al (11) fant at det primært var pasienter med invasiv cancer som fikk residiv av sin IPMN etter kirurgisk reseksjon. Av 21 pasienter med residiv var 4 lokale, 4 hadde systemisk og regional lymfeknutemetastase, 3 peritoneal utsed, 3 lungemetastaser, 1 hadde lokaltresidiv med levermetastase og 1 hadde levermetastase og utsed i peritonealhulen. Totalt ble 208 pasienter inkludert i studien, og alle gjennomgikk kirurgisk revisjon av sin tumor. Totalt fikk 10,1% residiv.

Under følger tre figurer hentet fra artikkelen nevnt ovenfor (11)

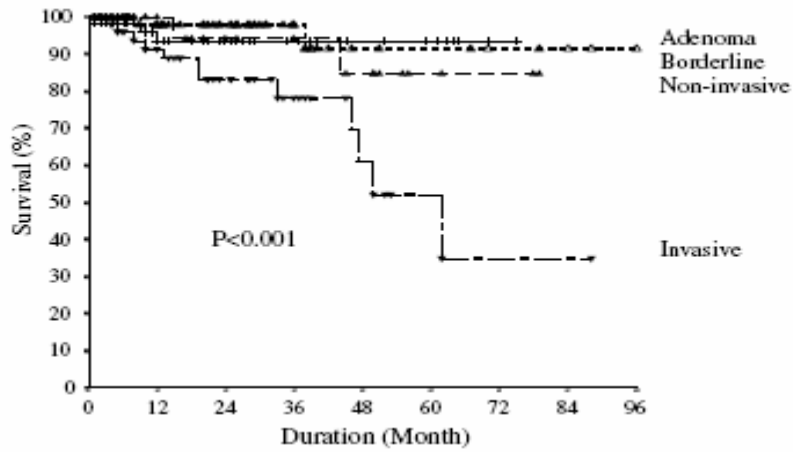


Fig 1. Overlevelse på bakgrunn av histologisk diagnose (11).

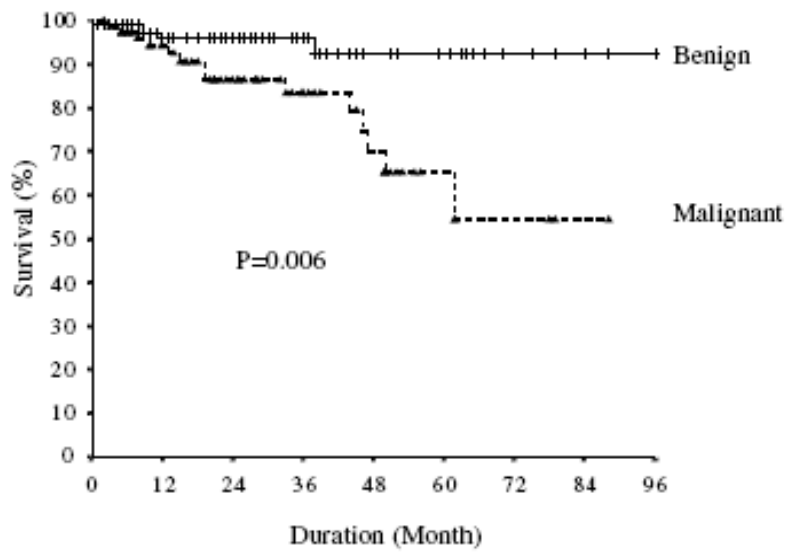


Fig 2. Forskjell i overlevelse mellom benign og malign IPMN (11).

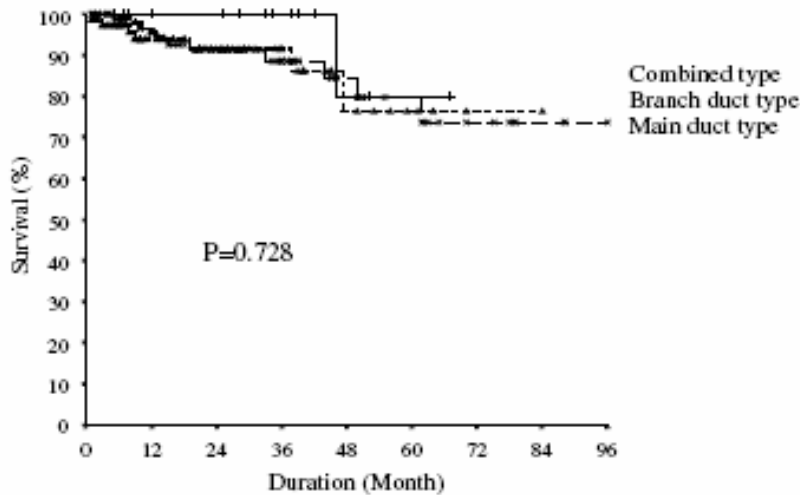


Fig 3. Overlevelse på bakgrunn av duktal utbredelse (11).

Wang et al (2) har laget en studie hvor de gjør rede for forskjeller mellom pasienter som gjennomgår kirurgisk behandling, og de som ikke gjennomgår kirurgisk behandling. 57 pasienter ble inkludert, 39 gjennomgikk kirurgisk reseksjon av pancreas. Av de 18 som ikke ble operert var 13 operable. Årsaken til at disse 13 ikke ble operert var alvorlig komorbiditet hos 6, høy alder hos 2 og pasientens eget ønske hos 5. Kriterier for inoperabilitet var innvekst i store kar, som a. og v. mesenterica superior eller fjernmetastase.

Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i femårsoverlevelse mellom gruppen som ble operert og den samlede gruppen som ikke ble operert. 5 årsoverlevelse var 69,8% for de opererte, og 59,8% for de ikke-opererte. P-verdi ble beregnet til 0,347. (se fig 4.)

Om en delte de ikke-opererte inn i to grupper avhengig av om de var operable eller ei, fant en imidlertid en signifikant forskjell mellom de ikke-operable-ikke opererte, og begge de to andre gruppene, men ingen forskjell mellom de opererte og de operable-ikke opererte. (Se fig 5.)

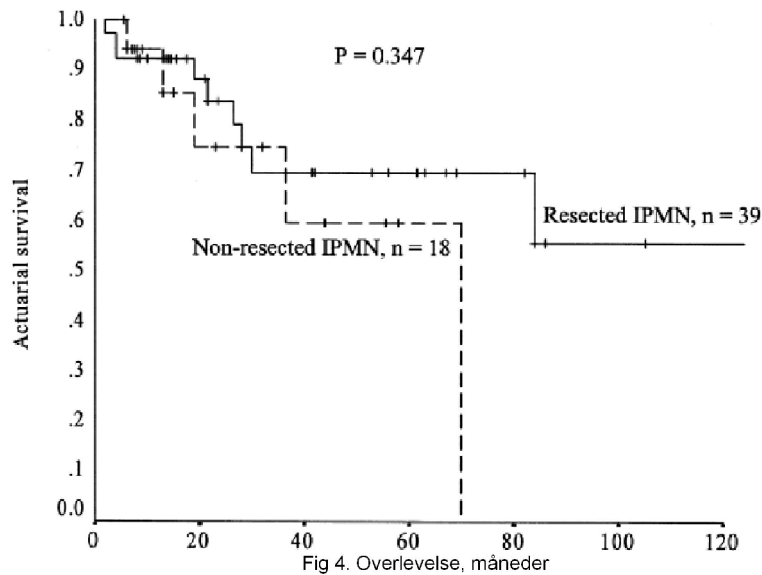


Fig 4. Overlevelseskurver for opererte og ikke opererte. P-verdi for 5 års overlevelse er 0.347 (2).

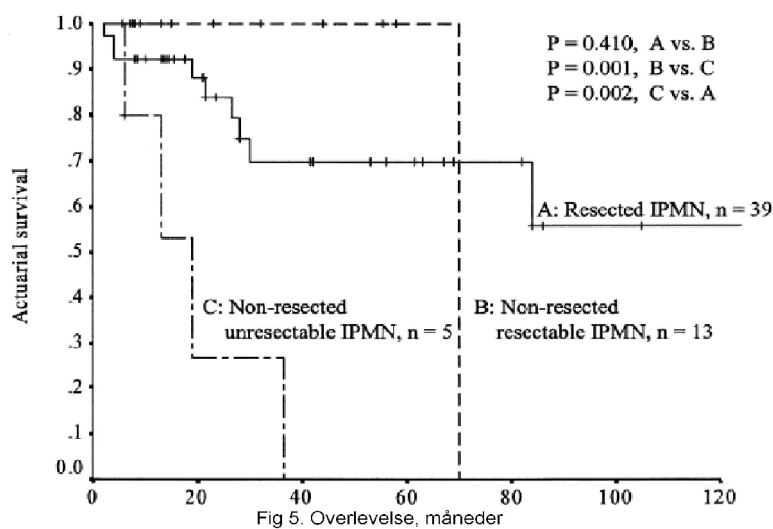


Fig 5. Overlevelse for opererte, ikke-opererte-operable og ikke-opererte-ikke-operable (2).

Det dramatiske fallet i overlevelse i den operable-ikke-opererte gruppen ved ca 70 mnd observasjon gjøres dessverre ikke rede for.

Basert på konklusjonen i denne studien, kan det se ut som at det er operabilitet, og ikke operasjonen i seg selv som har avgjørende betydning for overlevelsen (2).

Det har blitt rapportert at frekvensen av tilbakefall av malign IPMN er den samme, uavhengig om det har blitt utført partiell, eller total pancreatektomi (11, 12). I tillegg er

det hevdet at de fysiologiske konsekvensene av total pancreatektomi er så store, at de overgår risikoen for eventuelt tilbakefall ved partiell pancreatectomi (12).

### **Vil benign IPMN progrediere til malign IPMN?**

I tillegg til kriterier for sikkert å differensiere cyster med malignitetspotensiale, som IPMN og MCN fra cyster uten malignitetspotensiale, som pseudocyster og SCN, er dette er kanskje det viktigste punktet som trenger avklaring vedrørende IPMN. Dersom benign IPMN vil progrediere til å bli malign, trenger en ikke bruke mye tid og ressurser på å prøve å avgjøre om tumoren er malign eller ei, for da bør alle opereres, forutsatt at allmenntilstanden til pasienten er god nok! Nøkkelspørsmålet: "Vil benign IPMN progrediere til å bli malign?" står dessverre fortsatt ubesvart (6).

Visse holdepunkter tyder imidlertid på at atypien vil progrediere i malign retning. En har funnet et inverst forhold mellom graden av differensiering og alder, hvor økende alder er assosiert med avtagende differensiering (1, 6, 12). En rekke studier har funnet at pasienter med malign IPMN er i overkant av fem år eldre enn sitt motstykke med benign sykdom (6, 12).

Sidegrens IPMN er ansett som et forstadium til IPMN som involverer side- og hovedutførselsgangene fra pancreas (8).

At en kan påvise forskjellig differensieringsgrad på forskjellig fokus i samme tumor, kan tyde på at det finnes en hyperplasi – dysplasi – carsinomsekvens for IPMN, liknende den adenom – carsinom sekvensen en har funnet for coloncancer (12, 17) og pleomorfe adenomer i gl. parotis. Dette er også en årsak til at biopsier er dårligere egnet til å vurdere differensieringsgrad, sammenlignet med andre tumores.

### **Hvilke IPMN-pasienter bør opereres?**

Farrell et al (3) skriver i sin oversiktsartikkel at kirurgisk reseksjon bør utføres for alle hovedgangIPMN-pasienter, uansett størrelse på tumoren. Lokal reseksjon er tilstrekkelig om tumoren kun involverer et segment i pancreas. Videre skriver han at om tumoren sitter i caput pancreatis, og hovedgangen er diffust forstørret, er det



umulig å si om dette skyldes diffus infiltrasjon av canceren, eller mekanisk okklusjon. En analyse av frosne snitt fra snittflaten av operasjonspreparatet kan undersøkes, under operasjonen, for å avgjøre om reseksjonen må utvides. Alternativt kan intraoperativ pancreatoskopi benyttes.

Tanaka et al støtter opp om at hovedgangIPMN bør opereres (17).

Ved IPMN i sidegrenene skriver Farrell et al (3) at operasjon skal gjennomføres om hovedgangen er dilatert, selv om lesjonen er liten. SidegrensIPMN <25 mm i diameter, med tynn vegg og normal hovedpancreasgang er nesten alltid benign (hyperplasi), og vokser sakte eller ikke i det hele tatt. For pasienter med høy risiko for operativ mortalitet eller morbiditet kan en vurdere å heller observere disse. Denne anbefalingen støttes av Ire et al (5).

Tanaka et al (17) refererer en undersøkelse hvor observasjonsgruppen ble utvidet til å gjelde tumores <25 mm i diameter med murale noduli <6 mm og/eller har dilatasjon av hovedpancreasgangen på < 7 mm. I de tilfellene hvor man velger å observere pasienten bør vedkommende undersøkes med CT eller UL 3, 6, og 12 mnd etter at man besluttet å observere. På denne måten kan man følge tumors utvikling over tid. Avslutningsvis skriver de at symptomatiske tumores bør opereres, selv om de ellers havner inn under kategorien som kan observeres.

En internasjonal konsensusundersøkelse (15) hevder at på bakgrunn av den høye prevalensen av cancer blant hovedgangsykdom er det usansynlig, at en skal kunne skille ut de benigne tilfellene på bakgrunn i kliniske og radiologiske data. Det at en observerer en noe høyere alder hos de med malign kontra benign IPMN, tyder videre på at de benigne tumorene før eller siden vil bli maligne. På bakgrunn av dette anbefaler de å operere alle med IPMN som affiserer hovedutførslesgangen i pancreas.

Når det gjelder sidegrensIPMN er denne konsensusstudien (15) mer forsiktig i sin anbefaling enn Tanaka et al (17) og Farrell et al (3). De drister seg ikke til å definere noen gruppe som med fordel kan observeres, ut over å si at de med små,

asymptomatiske tumores *kan* følges med nøye observasjon, fremfor å opereres øyeblikkelig.

Hva gjelder MCN anbefaler den internasjonale konsensusstudien (15) å operere alle, med mindre det foreligger kontraindikasjon for operasjon.

## Diskusjon

### Svakheter ved oppgaven

Datagrunnlaget for denne artikkelen ble i utgangspunktet hentet inn via systematiske søk i databasen PubMed. Det faktum at jeg tidlig i artikkelarbeidet hentet inn to artikler fra litteraturlista til to av de artikkelene jeg hadde funnet ved de systematiske søkene, kan ha tilført en bias til oppgaven. Artiklene som ble hentet inn, er nummer 4 og 5 i litteraturlista under. I og med at data fra disse artikkelene er brukt som grunnlag for flere av de 16 andre artikkelene, burde ikke disse to artikkelene tilføre denne artikkelen noen synspunkter som strider med det som ellers ville kommet frem. Likevel er det usikkerhet rundt dette punktet som gjør at jeg føler for å poengtere denne kilden for bias.

Artikkel nummer 18 i litteraturlista ble skaffet til veie av min veileder. Det faktum at også denne artikkelen ble fremskaffet utenom mine to systematiske PubMed søk kan også tilføre min oppgave en svakhet. Ettersom både tittelen og abstractet til denne artikkelen fokuserer

En stor del av forskningen på cystiske tumores er foretatt på asiater. Dette kan være en ulempe for oss i den vestlige verden ettersom det er usikkert i hvilken grad forskningen på asiater er overførbart på kaukasiere. På den annen side har jeg ikke kommet over noen opplysninger som tyder på at den forskningen som er gjort på cystiske tumores ikke skal være overførbart mellom asiater og kaukasiere.

## **Incidens**

Jeg har tidligere i oppgaven hevdet at incidensen de senere årene har steget. Datagrunnlaget for denne påstanden er i mine kilder gjort svært dårlig rede for (3, 8,15). Det vil derfor bli spennende å følge den videre forskningen på feltet for å se om det kommer ytterligere bevis for at incidensen av IPMN øker.

I medisinskhistorisk sammenheng er det ikke lenge siden IPMN ble oppdaget, derfor er det ikke gitt at en økt incidens skyldes en reel økning i befolkningen. Muligheten for at en kun ser en økt diagnostisering av et oversett problem er høyst reel! Skulle det vise seg i nyere studier at en ser en reel økning av IPMN blandt befolkningen, vil årsaken til denne økende incidensen være av stor interesse å få kartlagt.

## **Symptomer**

Jeg har satt opp ei liste over symptomer som er rapportert sammen med IPMN, samt en frekvens over hvor hyppig de opptrer. De samme symptomene er nevnt i en rekke artikler, men det er kun unntaksvis at symptomet er knyttet opp mot en frekvens. Mange av artiklene som omtaler IPMN, omfatter et nokså lavt antall pasienter. Dette medfører at nøyaktigheten rundt frekvensen blir liten. Dette gjenspeiler seg i de tilfellene hvor flere artikler angir en frekvens for samme symptom ved at spredningen på frekvensen blir stor.

Det finnes i alle fall et moment til som kan tjene som delforklaring på den sprikende symptomfrekvensen, nemlig at inklusjonskriteriene i de mange studiene varierer. Dermed vil også de pasientpopulasjonene som har blitt undersøkt variere fra undersøkelse til undersøkelse. Dette kan ha resultert i at man i noen studier har fått pasientpopulasjoner med gjennomsnittlig mer avansert sykdom enn i andre studier. Det er ikke overraskende om de pasientpopulasjonene med avansert sykdom fremviser et annet symptom bilde enn de pasientpopulasjonene med mindre avansert sykdom.

Steatorè er et karakteristisk funn ved IPMN, som blir rapportert i flere undersøkelser. En annen artikkel oppgir diarè, som et karakteristisk funn ved IPMN. Jeg mistenker denne diarèen for å være en ikke nærmere spesifisert steatorè. Steatorèn igjen kan en tenke seg skyldes manglede sekresjon av galle og lipase på grunn av obstruerende mucin i utførselsgangen fra pancreas og gallegangssystemet. Dette vil igjen føre til nedsatt opptak av fett fra tarmen og påfølgende steatorè.

Vektapet som er assosiert med IPMN, kan også knyttes opp mot denne insuffisiensen i eksokrine pancreas ved at pasienten avmagres fordi den kommer i en katabol tilstand fordi mye av det energirike fettene ikke blir tatt opp i tarmen.

### **Karakteristiske funn ved pancreaspatologi**

I artikkelen er det viet relativt stor plass til funn, særlig radiologiske funn, som karakteriserer IPMN, og funn som kan brukes til å skille malign og benign IPMN. Dette er opplysninger som jeg kun har gjenngitt fra mine kilder, ettersom min egen kliniske og radiologiske erfaring er særdeles beskjeden. Av samme grunn kan det være opplysninger her som i klinisk praksis anses for irrelevante, enten fordi et liknende funn gjøres hos en stor andel friske, blandt andre pasientgrupper eller som er svært vanskelige å oppdage. Min manglede innsikt kan på dette punktet være en svakhet for oppgaven. Det er imidlertid mulig å snu på det hele og si at nettopp på grunn av min manglende erfaring og manglende forutinntatthet, har jeg en fordel fremfor den mer erfarne kliniker, fordi jeg har lettere for å akseptere påstander som bryter med den tradisjonelle tenkemåten i medisinen.

Som en ser ut i fra denne artikkelen, er det liten enighet i litteraturen om hvilke billeddiagnostiskemodaliteter som er best egnet for å evaluere pasienter med spørsmål om IPMN. På dette feltet kan dokumentasjonen i bestefall sies å være forvirrende, om ikke direkte motstridende! Å skulle trekke noen konklusjoner om de ulike radiologiske undersøkelsesmuligheter ved utredning av IPMN ut i fra bakgrunns litteraturen for denne artikkelen, er uhyre vanskelig. Dersom jeg likevel skulle driste meg til det mener jeg at ved mistanke om IPMN bør vedkommende pasient i alle fall få utført enten CT eller MR av pancreas i tillegg til ERCP.

Pancreatioskopi eller undersøkelse av pancreassekret bør vurderes om det anses som nødvendig for å differensiere mellom forskjellige cystiske tumores.

Sakorafas et al (8) skriver at ERCP ikke har noen plass i utredningen av SCN og MCN på grunn manglende kommunikasjon mellom cysten og utførselsgangsystemet. Hvorfor ikke bruke nettopp dette som en av flere markører for å skille en gruppe av IPMN og pseudocyster fra en annen gruppe bestående av pasienter med MCN og SCN? Når det er sagt, er jeg usikker på den praktiske nytten av denne differensieringen, ettersom det da vil gjennstå en potensiell malign og en utelukkende benign diagnose i hver gruppe.

En mer praktisk anvendbar markør ville kanskje være om en kunne bedre sensitiviteten for påvisning av mucin i pancreassekret. Da kunne en operere alle hvor en påviste mucin ettersom både MCN og IPMN produserer mucin og latt være å operere de pasientene som en ikke påviste mucin hos, ettersom pseudocyster og SCN hverken har malignitetspotensiale eller mucinproduksjon. Idag er dessverre sensitiviteten for påvisning så lav at en ville oversett en stor andel pasienter om en utelukkende brukte mucin som operasjonsindikasjon (8).

### **Hvordan behandles IPMN pasienter best?**

Det finnes holdepunkter for at benign IPMN vil progrediere til å bli malign IPMN (1, 6, 12, 17). Om dette skulle bli opplest og vedtatt, mener jeg at det vil være best å behandle alle IPMNpasienter kirurgisk, forutsatt at pasienten sannsynligvis vil overleve et kirurgisk inngrep. Tatt i betraktning at sykdommen er langsomt progredierende bør det imidlertid gjøres et unntak for de som er så gamle eller har andre tilleggssykdommer, som gjør det sannsynlig at pasienten uten behandling for sin IPMN vil dø av andre årsaker før vedkommende dør av IPMN. Operasjon av sistnevnte pasientkategori vil medføre økt morbiditet for pasienten og økte utgifter for helsevesenet og er således uheldig.

Kvinner rammes overlegent hyppigere av MCN enn hva menn gjør (1, 3, 8). Det diskuteres til og med om MCN er en diagnose som utelukkende rammer kvinner. På

grunn av MCNs høye malignitetetspotensiale anbefales det å operere alle MCN pasienter (15).

Sidegrens IPMN har en relativt god prognose og et lavt malignitetspotensiale. Det har blitt hevdet at en med fordel kan observere IPMNPasienter med liten og asyptomatisk tumor fremfor å operere den (15). Dersom man har en kvinne hvor man har mistanke om en liten asyptomatisk, IPMN vil jeg likevel hevde at man har en god operasjonsindikasjon, på grunn av faren for å feildiagnostisere en MCN pasient som IPMN.

Jeg er forundret over at adjuvant kjemoterapi ikke har blitt viet noe oppmerksomhet i forskningen på IPMN. I en stor japansk mulitsenterstudie (1) fant man at lokalt recidiv stod for kun 9 % av dødsårsaken ved recidiv av tumor etter kirurgi, mens fjernmetastaser, som utsed til peritonealhulen og levermetastaser, stod for de resterende 91%! Jeg ser ikke bort i fra at overlevelsen etter IPMN kunne øke ved bruk av adjuvant kjemoterapi ved IPMN. En skal imidlertid ikke glemme ulempene, både i form av økte utgifter på helsebudsjettet og muligheten for bivirkninger for pasienten ved slik behandling. Ettersom overlevelsen i utgangspunktet er så god som den er ved IPMN, vil alle argumenter mot kjemoterapi veie ekstra tungt ettersom "number needed to treat", NNT, vil bli desto høyere.

Med dagens viten kan en oppsummere med at alle pasienter med mistenkt IPMN bør opereres, med mindre vedkommende er så gammel, eller har andre sykdommer som gjør det sannsynlig at pasienten heller vil dø med sin IPMN, enn av den.

### **Videre forskning**

Det er fortsatt mye som er usikkert når det gjelder IPMN, og mer forskning er nødvendig før en kan komme med solide retningslinjer omkring IPMN.

Sånn jeg ser det er det nødvendig å få avklart IPMNs naturlige forløp. Vil benign IPMN progrediere til malign IPMN? Om svaret blir ja betyr dette at operasjon er å anbefale for alle, unntatt de som har så høy alder, eller andre sykdommer som gjør at de vil dø av andre årsaker før de dør av IPMN.

Dersom svaret skulle bli nei, står vi foran en kanskje enda vanskeligere problemstilling, hvem skal opereres? Jeg har i artikkelen konkludert med at alle IPMN pasienter bør opereres, ut i fra dagens viten. Dette til tross for at andre har konkludert med utvalgte pasientgrupper med fordel kan observeres (3, 15, 17). Skulle videre forskning vise at benign IPMN ikke vil progrediere til å bli malign, er det klart at pasienter med benign sykdom med fordel kan observeres. For å belyse denne problemstillingen, hadde det vært veldig interessant å se resultatet av en stor undersøkelse som randomiserte pasienter med sidegrensIPMN til enten observasjon eller kirurgisk intervensjon.

Jeg er ikke sikker på hvordan etisk komité ville stilt seg til et slikt forsøk. På en side kan en hevde at det ikke er etisk forsvarlig å ikke tilby pasienter operasjon, ettersom forskning viser at IPMNPasienter har veldig god prognose om de blir operert. Som et motargument mot dette, kan en innvende at den tilgjengelige forskningen på denne undergruppen, som kun har patologi i sidegrenene i pancreas, tyder på at denne gruppen med fordel kanskje kan observeres. De finnes imidlertid ingen randomiserte kontrollerte studier som tar for seg denne problemstillingen.

Videre forskning på IPMN bør, etter min mening, forsøke å avklare IPMNs naturlige forløp, særlig med tanke på IPMN som kun affiserer sidegrenene. Om adjuvant kjemoterapi har noen plass i behandling av IPMN, er også en problemstilling som i fremtiden bør avklares. Vi har i dag en rekke mindre studier på IPMN. Jeg mener at skal det investeres mer tid og penger på IPMNForskning i fremtiden, bør det tilstrebes å lage større studier enn de studiene som en har idag med 30 til 40 forsøkspersoner. Større studier vil forhåpentligvis gi oss klarere retningslinjer enn det vi har i dag.

## Litteratur

- 1 Suzuki Y, Atomi Y, Sugiyama M, et al. Cystic neoplasms of the pancreas: A Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. *Pancreas* 2004; 28: 241-246
- 2 Wang S, Shyr Y, Chen T, et al. Comparison of Resected and Non-resected Intraductal mucinous neoplasms of the Pancreas. *World J Surg* 2005; 29: 1650-1657
- 3 Farrel J, Brugge W. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Gastrointestinal endoscopy*; 2002; 6: 701- 714
- 4 Seki M, Yanagisawa A, Ohta H, et al. Surgical treatment of intraductal papillary-mucinous tumor (IMNT) of the pancreas: operative indications based on surgico-pathologic study focusing on invasive carcinoma derived from IPMT. *J Hepatobiliary Surg* 2003; 10: 147-155
- 5 Irie H, Yoshimitsu K, Aibe H, et al. Natural history of pancreatic intraductal papillary mucinous tumor of branch duct type. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 1: 117-122
- 6 Balzano G, Zerbi A, Di Carlo V. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: incidence, clinical findings and natural history. *JOP. J Pancreas (Online)* 2005; 6: 108-111
- 7 Kawamoto S, Horton K, Lawler L, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Can benign lesions be differentiated from malignant lesions with mulitdetector CT? *RadioGraphics* 2005; 25: 1451-1468
- 8 Sakorafas G, Sarr M. Cystic neoplasms of the pancreas; What a clinician should know. *Cancer Treatment Reviews* 2005; 7: 507-535
- 9 Zamora C, Sahel J, Cantu D, et al. Intraductal papillary or mucinous tumors (IPMT) of the pancreas: report of a case series and review of the literature. *The American journal of gastroenterology* 2001; 5: 1441-1447
- 10 Shyr Y, Su C, Tsay S et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas. *Annals of Surgery* 1996; 2, 141-146
- 11 Jang J, Kim S, Ahn Y, et al. Multicenter analysis of clinicopathologic features of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: is it



- possible to predict the malignancy before surgery? *Annals of Surgical Oncology* 2005; 2: 124-132
- 12 Conlon K. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Journal of clinical oncology* 2005; 20: 4518-4523
  - 13 Fukukura Y, Fujiyoshi F, Sasaki M, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: thin section helical CT findings. *Am. Journal of Roentgenology* 2000; 174: 441-447
  - 14 Prasad S, Sahani, D, Nasser s, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Abdominal imaging* 2003; 28: 357-365
  - 15 Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006; 6: 17-32
  - 16 Furukawa T, Klöppel G, Adsay N, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch* 2005; 447: 794-799
  - 17 Tanaka M, Kobayashi K, Mizumoto K, et al. Clinical aspects of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Gastroenerology* 2005; 40: 669-675
  - 18 Jacobson C, Baron T, Adler D, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastreointestinal endoscapy* 2005; 3: 363-370